Vergleich der hypnotischen Wirkungen von Lormetazepam und Pentobarbital in der Prämedikation

Christine Abreß

1981

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Anästhesie-Abteilung
(Leitung: Prof. Dr. A. Doenicke)

Vergleich der hypnotischen Wirkungen von Lormetazepam und Pentobarbital in der Prämedikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von:

Christine Abreß

aus

München

Jahr

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 15.1.1981

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik und Patientengut	
	Versuchsbeschreibung	3
	Versuchsauswertung	4
III.	Ergebnisse	
	Beurteilung der Behandlungs-gruppen	5
	Beurteilung der Behandlungs-effekte	5
	a) keine Unterschiede	5
	b) Unterschiede	5
	Tabellarische Zusammenfassung	12
IV.	Diskussion	
	1) a) Allgemein theoret. über Pentobarbital (Aufnahme, Verteilung, Metabol., Ausscheidung)	13
	b) Wirkort und Wirkungen von Pentobarbital	16
	c) Toleranzentwicklung, chron. und akute Intoxikation	17
	2) a) Allgemein theoret. über 1,4-Benzodiazepine (Aufnahme, Verteilung, Metabol., Ausscheidung)	18
	b) Wirkort und Wirkungen von 1,4-Benzodiazepinen	19
	c) Toleranzentwicklung, chron. und akute Intoxikation	20
	3) Wertung der Testergebnisse (Vergleich von Lormetazepam und Pentobarbital)	21
V.	Zusammenfassung	25

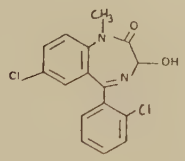
Inhaltsverzeichnis

	Seite
VI. Tabellen	26
VII. Fragebögen	35
VIII. Literaturangabe	43

I. Einleitung

Um den psychischen Zustand zu verbessern und eine den Umständen entsprechend gute Nachtruhe zu gewährleisten, verordnet man überlicherweise den Patienten am Vorabend einer größeren Operation einen Tranquilizer. Weil dabei wichtige Organfunktionen nicht beeinflußt werden sollen, ist es wünschenswert, daß damit keine stärkeren Sedierungen verbunden sind. Die Arzneimittelkunde sucht deshalb nach Mitteln, die diesen Kriterien voll gerecht werden.

Als die Benzodiazepine zur Anwendung kamen, wurden sie anfänglich in der freien Praxis für die Beeinflussung innerer Unruhe, Angst und Spannung nichtpsychotischer, vor allem psychoreaktiver Genese verordnet. 1970 berichten Dundee und Haslett (11) als eine der Ersten über ihren Gebrauch für die Prämedikation. Weitere Medikamente folgten, unter das sich auch dieses neue Präparat einreiht. Bei dem Pharmakon handelt es sich um ein 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl) -3-hydroxy-1-methyl-2,3 dihydro-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on (Lormetazepam-Schering).



Der Hersteller untersuchte zunächst den Benzodiazepinabkömmling an gesunden, nicht hospitalisierten Probanden. Nachdem hierbei recht gute Ergebnisse erzielt wurden, ist es in folgender Studie an Patienten am Abend vor der Operation eingesetzt worden, da diese Personengruppe erfahrungsgemäß aufgrund der krankenhausbedingten Atmosphäre vermehrt unter Schlafstörungen leidet.

Ziel des Tests war ein Vergleich von 2 mg Lormetazepam und 100 mg Pentobarbital (Nembutal), pro Medikament je 40 Probanden.

II. Methodik und Patientengut

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 80 Patienten der Universitätspoliklinik München und des Kreiskrankenhauses München-Pasing im Alter von 18 - 60 Jahren und dem Gewicht von 50 - 90 kg zwei verschiedenen, unabhängigen Gruppen mit n = 40 Personen zugeordnet. Die eine Gruppe bekam 2 mg Lormetazepam verabreicht, die Zweite die Vergleichsubstanz 100 mg Pentobarbital. Da keine geschlechtsspezifische Wirkung bei Benzodiazepinen erwartet wurde, wurde zwischen männlichen und weiblichen Probanden nicht differenziert.

Bei der Auswahl der Patienten wurde beachtet:
Um den schlafstörenden Effekt der Anpassung an die Krankenhausatmosphäre zu verringern, wurden nur solche Patienten getestet, die sich mindestens 2 Tage vor der Operation auf der Station befunden haben.

Die Patienten durften unter keinen akuten und schwerwiegenden Krankheiten wie z.B. Leberinsuffizienz leiden; Patientinnen durften nicht schwanger sein.
Die Patienten durften unter keiner Psychopharmakatherapie stehen oder die Behandlung mußte mindestens 2 Wochen zurückliegen.
Jeder Patient wurde mit Hilfe von 3 Fragebögen beurteilt.

1) Bogen Nr. 0291: Schlafverhaltensanamnese

   Hier werden Parameter, die zur Charakterisierung des außerklinischen Schlafverhaltens und des Hypnotikagebrauchs erfaßt. Außerdem wurde auf einer Analogskala vom Patienten seine Angst selbst eingetragen.

   Einige Fragen dieses Bogens wiederholten sich am Morgen nach der Medikation, so daß Vergleiche zwischen der Schlafqualität unter normalen Umständen und nach Medikation in gewissem Umfange möglich waren.

2) Bogen Nr. 0292: Nachtbeobachtungen

Unmittelbar vor der Medikation und am Operationsmorgen wurden die Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz) gemessen. Außerdem wurde in gewissen Zeitabständen durch Kontrollgänge des Untersuchers überprüft, ob die Probanden schliefen.

3) Bogen Nr. 0293: Schlafqualität am Morgen

Morgens wurden Schlaf und Angst vor der Operation von Analogskalen erfaßt. Weitere Fragen bezogen sich auf Nebenwirkungen, Einschlafzeit, Schlafdauer, Schlaftiefe und Beurteilung des Schlafmittels.

4) Bogen Nr. 3141: Begleitsymptomskala - TWIS

(TWIS = Treatment Emergant Symptoms Scale-Write-In)
Bei Auftreten von Nebenwirkungen - entweder in der Nacht oder am Morgen - wurden diese nach Intensität und Zusammenhang mit der Medikation ermittelt und beurteilt.

S t a t i s t i s c h e A u s w e r t u n g e n :

Die statistische Auswirkung erfolgte durch zwei Tests.
Es wurde angewendet:

a) X^2 - Test (Chi-Square-Test)
b) T - Test (Student-T-Test)

Beim Chi-Square-Test wurden zwei oder mehrere Stichproben (= Häufigkeiten) miteinander verglichen und festgestellt, ob durch die unterschiedliche Medikation die Testparameter eine Veränderung zeigten.

Der T-Test wurde für paarige und unverbundene Stichproben (z.B. Analogskalen) angewandt.

Als Signifikant wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}05$ angesehen.

2) Bogen Nr. 0292: Nachtbeobachtungen

Unmittelbar vor der Medikation und am Operationsmorgen wurden die Vitalfunktionen (Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz) gemessen. Außerdem wurde in gewissen Zeitabständen durch Kontrollgänge des Untersuchers überprüft, ob die Probanden schliefen.

3) Bogen Nr. 0293: Schlafqualität am Morgen

Morgens wurden Schlaf und Angst vor der Operation von Analogskalen erfaßt. Weitere Fragen bezogen sich auf Nebenwirkungen, Einschlafzeit, Schlafdauer, Schlaftiefe und Beurteilung des Schlafmittels.

4) Bogen Nr. 3141: Begleitsymptomskala - TWIS

(TWIS = Treatment Emergant Symptoms Scale-Write-In)
Bei Auftreten von Nebenwirkungen - entweder in der Nacht oder am Morgen - wurden diese nach Intensität und Zusammenhang mit der Medikation ermittelt und beurteilt.

S t a t i s t i s c h e A u s w e r t u n g e n :

Die statistische Auswirkung erfolgte durch zwei Tests.
Es wurde angewendet:

a) X^2 - Test (Chi-Square-Test)
b) T - Test (Student-T-Test)

Beim Chi-Square-Test wurden zwei oder mehrere Stichproben (= Häufigkeiten) miteinander verglichen und festgestellt, ob durch die unterschiedliche Medikation die Testparameter eine Veränderung zeigten.

Der T-Test wurde für paarige und unverbundene Stichproben (z.B. Analogskalen) angewandt.

Als Signifikant wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}05$ angesehen.

III. Ergebnisse

A) Beurteilung der durch Randomisierung entstandenen Gruppen:

Die Testparameter zeigten in beiden Gruppen gleiche Werte, daher war für beide Behandlungsgruppen eine gleiche Ausgangssituation gegeben.

B) Beurteilung der Behandlungseffekte:

1.) k e i n e s i g n i f i k a n t e n U n t e r s c h i e d e nach der Medikation wiesen folgende Parameter auf:

- Zustand beim Aufwachen
- Benommenheit beim Aufwachen
- Traumhäufigkeit
- Nebenwirkungen während der Nacht
- Angstanalogskala
- Vitalfunktionen

Die bezüglich Puls- und Atemfrequenz auftretenden Signifikanten bei den prä-Werten (= Werte vor der Medikation) werden negiert, da diese Differenzen im Bereich der Meßgenauigkeit liegen. Auch bezüglich der post-Werte (= Werte nach der Medikation) bei Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz konnten 8 Stunden nach der Medikation keine Unterschiede festgestellt werden.

2.) s i g n i f i k a n t e U n t e r s c h i e d e zeigten sich bei den Fragestellungen nach der Schlafqualität und bei den Nebenwirkungen:

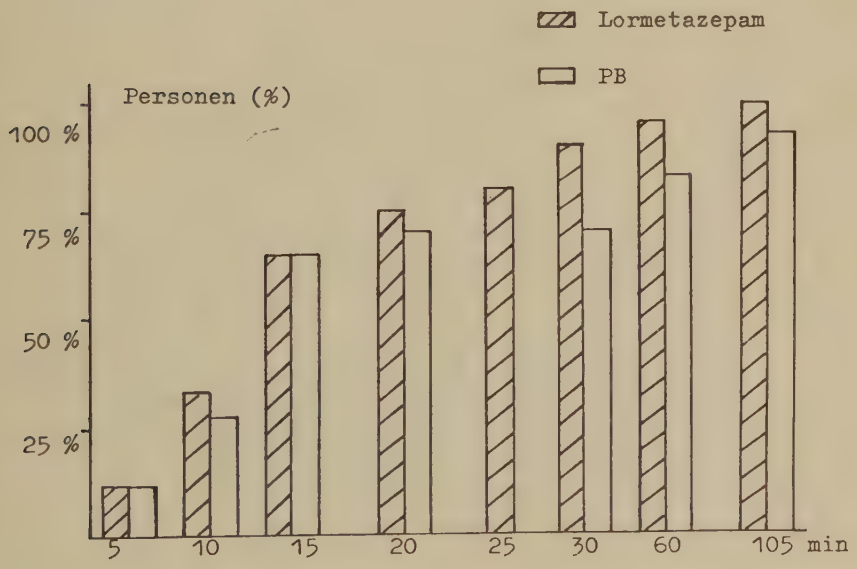
- Einschlafzeit (durch Untersucher und Patient)
- Schlafdauer
- Schlaftiefe
- Schlafbeurteilungsskala
- Beurteilung der Schlafwirkung (durch Untersucher und Patient)

Beurteilung des Schlafmittels
(durch Patient)
Nebenwirkungen

Einschlafzeit (Abb. 1) : Aus der Abbildung wird deutlich, daß die Latenzzeit für Pentobarbital höher liegt als für Lormetazepam. Die durchschnittliche Einschlafzeit - nach Angabe des Patienten - verkürzt sich unter Lormetazepam gegenüber Pentobarbital von 36 min auf 21,3 min. Die Einschlafzeit bei der Kontrolle durch

Abb. 1: Einschlafzeit nach der Patientenangabe

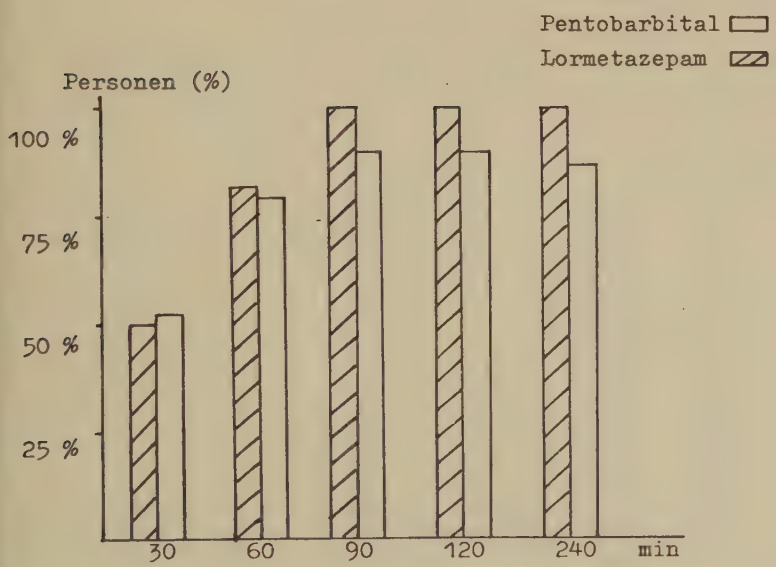
Dieses Histogramm zeigt, wie viele Patienten - laut Eigenangabe - nach 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 105 min geschlafen haben.



den Untersucher (Abb. 2) zeigte ebenso einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von Lormetazepam, obwohl die Kontrollgänge nur alle 30, 60, 90, 120, 150 min stattfanden und somit die Meßgenauigkeit verringert war.

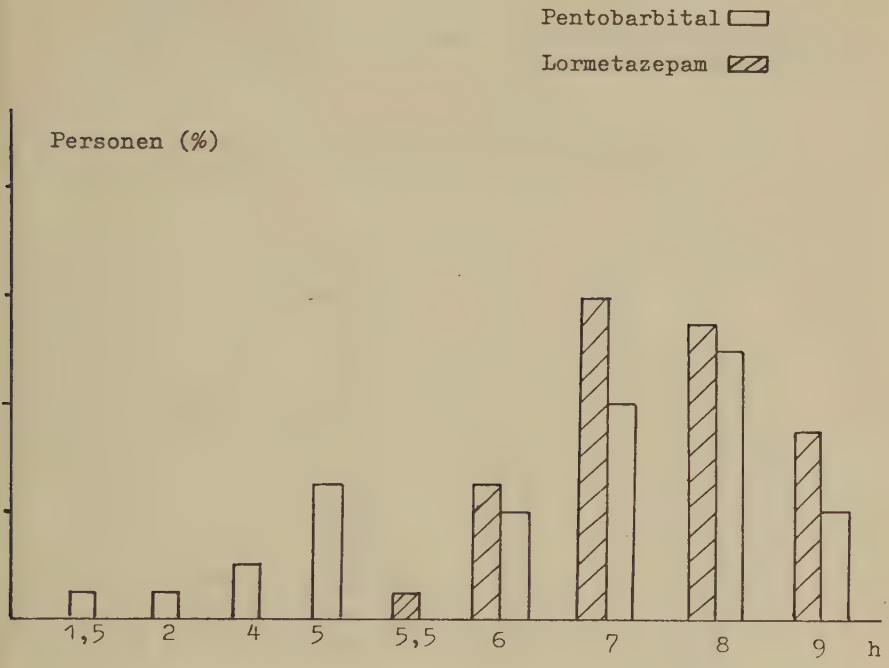
Abb. 2: Einschlafzeit bei Kontrolle durch Untersucher

Das Histogramm zeigt, wie viele Patienten bei den Kontrollgängen 30, 60, 90, 120, 240 min nach der Medikation schliefen.



Schlafdauer (Abb. 3): Das Histogramm zeigt, wie viele Patienten wie lange schliefen. Die durchschnittliche Schlafdauer verlängerte sich unter Lormetazepam gegenüber Pentobarbital von 6,6 h auf 7,5 h.

Abb. 3: Schlafdauer



Beurteilung der Schlafwirkung (Abb. 4 a, b):

Es zeigte sich bei:

1) der Beurteilung durch den Untersucher Vorteile von Lormetazepam gegenüber Pentobarbital (Abb. 4 a)

2) der Beurteilung durch den Patienten ebenso Vorteile für Lormetazepam (Abb. 4 b)

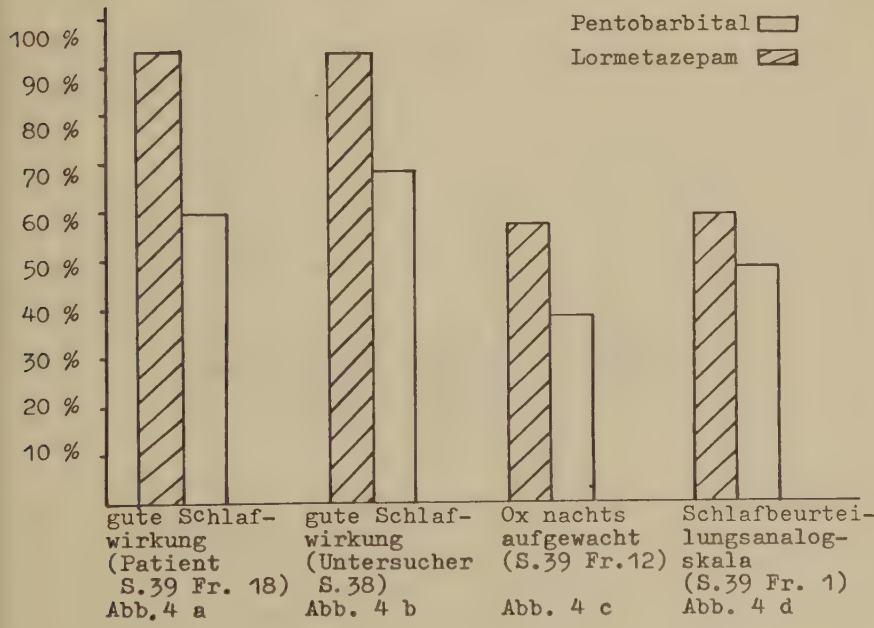
Schlaftiefe (Abb. 4 c):

Die Patienten, die Lormetazepam erhielten, wachten signifikant weniger oft auf als bei Pentobarbital (Abb. 4 c).

Schlafbeurteilung mit Hilfe der Analogskala (Abb. 4 d):

Die Patienten unter Lormetazepam gaben auf der Analogskala höhere Wert an als die Vergleichsgruppe mit Pentobarbital (Abb. 4 d).

Abb. 4: Schlafwirkung, Schlaftiefe, Schlafbeurteilungsanalogskala

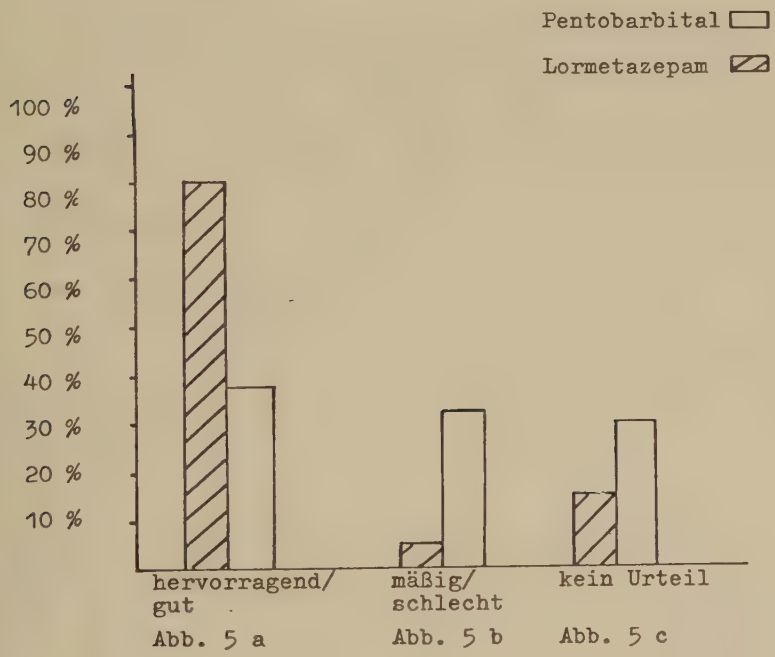


Beurteilung des Schlafmittels (Abb. 5):

Die Beurteilung durch den Patienten war für Lormetazepam besser als für Pentobarbital. Bei der Auswertung wurden die Beurteilungen folgenderweise zusammengefaßt:

hervorragend / gut	(Abb. 5 a)
mäßig / schlecht	(Abb. 5 b)
kein Urteil	(Abb. 5 c)

Abb. 5: Beurteilung des Schlafmittels



Nebenwirkungen (Abb. 6 a, b, c):

Nebenwirkungen traten bei beiden Medikamenten erst am Morgen auf. Pentobarbital schnitt dabei wesentlich besser ab als Lormetazepam.

1) Bei den Symptomen Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Doppelsehen zeigte sich ein Verhältnis von 8 : 2 zu Gunsten von Pentobarbital (Abb. 6 a).
2) Die Anzahl der Patienten, die ein Symptom oder einen Symptomkomplex zeigten, verhielt sich wie 9 : 2 zu Gunsten von Pentobarbital (Abb. 6 b).
3) Die Anzahl aller aufgetretenen Symptome (Mehrfachzählung bei Symptomkomplexen) zeigte ein Verhältnis 15 : 3 zu Gunsten von Pentobarbital (Abb. 6 c).

Die Nebenwirkungen im einzelnen waren bei Lormetazepam: Schwindel, Doppelsehen, "Kater", Kopfschmerz und Benommenheit,
bei Pentobarbital: Kopfschmerz, Benommenheit.

Abb. 6: Nebenwirkungen

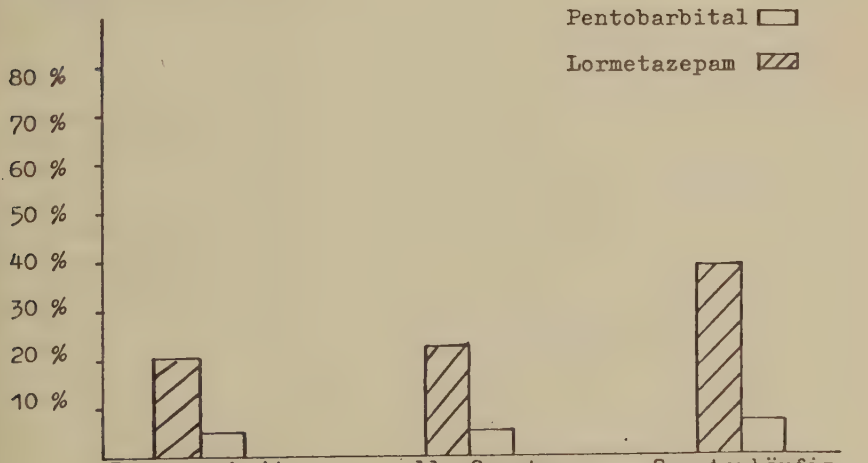


Abb. 6 a Abb. 6 b Abb. 6 c

Variable	2 mg SHF 312	Pentobarbital
Einschlafzeit nach Patienten-angabe nach Unter-sucherangabe	↑ ↑	
Schlafdauer	↑	
Aufwachen nachts	↑	
Schlafwirkung nach Patienten-angabe nach Unter-sucherangabe	↑ ↑	
Schlafbeurtei-lung (Analogskala)	↑	
Schlafmittelbe-urteilung	↑	
Nebenwirkungen Patientenzahl und Gesamtzahl		↑

↑ = günstigere Wirkung

IV. Diskussion

1 a) Allgemein Theoretisches über Barbiturate und Pentobarbital

Aufnahme:

Bei oraler Applikation werden vom Körper 94 % der Gesamtmenge absorbiert (12).

Verteilung:

Die 94 % stehen dem Körper biologisch zur Verfügung. Davon liegt der größte Anteil im zentralen Kompartiment vor, jedoch nur 13 % der gesamten Menge stehen direkt dem Blutkreislauf zur Verfügung. Davon befinden sich 4 % im Plasma, 5 % sind an Plasmaproteine gebunden und 4 % gelangen in die Blutzellen (12, 13). Die Verteilung des Pharmakons hat keinen Einfluß auf die Eliminationsrate (41).
Sie erfolgt in zwei Kompartimente (33):
in ein Zentrales (Blut, Leber, Niere, Gehirn) und
in ein Peripheres (Fettgewebe) (31).

Dabei wird das Pharmakon zunächst im zentralen Kompartiment, also in den gut durchbluteten Organen, wie z.B. Leber, Niere und in der Muskulatur (9) verteilt. Wesentlich später erst steigt die Konzentration im Fettgewebe an. Diese Rückverteilung ins Fettgewebe spielt in den Stunden nach der Applikation eine Rolle. Sie bewirkt den sog. "hang-over"-Effekt (9), d.h. Patienten zeigen nach dem Aufwachen Benommenheit. Brodie und seine Mitarbeiter waren der Ansicht, daß nur wenig Pentobarbital im Fettgewebe lokalisiert wird (5).

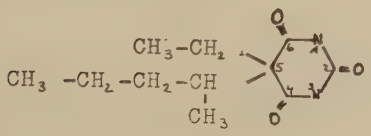
Hierfür spricht auch, daß bei Pentobarbital keine "hang-over"-Effekte bekannt sind (4).

Metabolisierung:

Pentobarbital kann durch Seitenkettenoxydation und hydrolytische Ringspaltung abgebaut werden (34, 5, 25). Beim Menschen ist jedoch nur die Seitenkettenoxydation bekannt, die in den Lebermikrosomen nachgewiesen wurde (5, 25, 8). Später wurden mit der Dünnschichtchromatographie drei Stunden nach der Applikation von Pentobarbital relativ hohe Konzentrationen von Metaboliten, zwei Diastomere und eine Carbonsäure, in der Galle gefunden (17, 1, 26). Nicht nur Metabolite, sondern auch Spuren von Pentobarbital (31) werden mit der Galle in den Darm ausgeschieden, von dort wieder rückresorbiert und gelangen endgültig mit dem Harn zur Eliminierung (25).

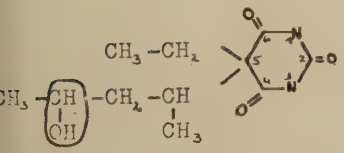
Formel von Pentobarbital und seine Metaboliten (29):

Pentobarbital

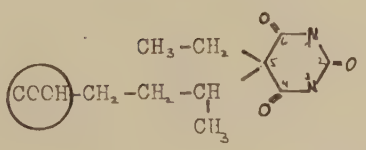


Metaboliten:

Pentobarbitalalkohol



Pentobarbitalcarbonsäure



Die Seitenkettenoxydation erfolgt am C-5 Atom. Da zwei Substituenten in dieser Position vorhanden sind, wird die längere der beiden Ketten oxydiert (29).
Es fällt auf, daß die Seitenoxydationsprodukte länger im Körper (4-8 Tage) verbleiben, als die unveränderte Substanz (bis zu 4 Tagen). Dies läßt sich jedoch durch eine tubuläre Rückresorption der gut wasserlöslichen Metaboliten erklären (17, 41).
Bei dem Abbau von Pentobarbital werden die Flavoproteine, und somit die DPN-H-Oxydation gehemmt (9). Es werden maximal 66 % der Gesamtleberatmung unterbunden und zwar irreversibel (10).

Bei Leberkranken ist die Metabolisierung gestört, denn die arzneimittelabbauenden Enzyme sind vermindert (10). Pentobarbital bleibt länger wirksam, da es langsamer abgebaut wird. Nicht nur der Elektronentransport der Atmungskette in den Mitochondrien bedeutet für den Leberkranken eine Belastung, sondern es treten auch Störungen im Leberstoffwechsel auf. Die Glukogenese wird durch Barbiturate gehemmt, der Organismus verarmt zusätzlich an Glykogen (10).

Ausscheidung:

20 % einer Dosis werden innerhalb 48 Stunden, 40 % einer Dosis innerhalb 120 Stunden mit dem Harn ausgeschieden (30).

1 b) Wirkort und Wirkungen von Pentobarbital

Wirkort:

Als Barbiturat greift Pentobarbital direkt am Hirnstamm, nämlich an der Formatio reticularis an. Es hemmt dabei teilweise Neuronen (24, 35). Man hat in der Formatio reticularis Rezeptoren beobachtet, die durch Barbiturate besetzt werden. Die Barbiturate lagern sich zuerst an diese Rezeptoren, und wenn keine mehr vorhanden sind, besetzen sie andere Strukturen (35).

Wirkungen:

Pentobarbital unterdrückt polysynaptische Reflexe im spinalen Grenzstrang (35).
Pentobarbital besitzt einen guten sedativ-hypnotischen Effekt, da es zentral angreift. Die Medullar-Reflexe werden bei kleineren Dosen kaum vermindert (4).
Bei einer versuchsweise Höchstdosierung von 0,8 g wurden nur mäßiger Blutdruckabfall und mäßige Atemdepression beobachtet (4).
Pentobarbital besitzt nur gering analgetische Wirkung, die jedoch in Kombination mit anderen Pharmaka gesteigert werden kann (23).
Pentobarbital besitzt antikonvulsive Wirkung (23), besonders bei Krampfanfällen zentralen Ursprunges sowie bei Intoxikation mit Krampfgiften.
Pentobarbital hat sein Hauptanwendungsgebiet wegen seiner relativ kurzen Einschlafzeit und genügender Wirkdauer bei Schlaflosigkeit jeglichen Ursprungs (23).
Pentobarbital bewirkt einen traumlosen ruhigen Schlaf (23,4). Die REM-Phasen werden wie bei allen Schlafmitteln verändert.

1 c) Toleranzentwicklung, chronische Intoxikation
akute Intoxikation

Toleranzentwicklung:

Bei täglicher Applikation zeigt sich nach der zweiten oder dritten Gabe eine relativ schnell eintretende Toleranzentwicklung. Die Schlafdauer und die Schlaftiefe nehmen ab. Die Ursache hierfür ist der beschleunigte Abbau in der Leber (6, 7, 40), nicht aber eine verminderte Empfindlichkeit des ZNS (23,32). Ho hat jedoch auch eine Toleranzentwicklung des ZNS beschrieben (22).

Chronische Intoxikation:

Bei Hunden bewirkte man eine chron. Intoxikation. Nach plötzlichen Absetzen des Barbiturates zeigten sich Abstinenzsyndrome wie Tremor, Unruhe, Konvulsionen und Mydriasis. Die Tiere erholten sich jedoch schon nach wenigen Tagen (23).
Die Leber zeigte sowohl bei Menschen wie bei Tieren in therapeutischen und in toxischen Dosen keine Schädigung (4, 23). Jedoch ist bei Leberparenchymschäden die Verwendung von Pentobarbital kontraindiziert (23), da der normale Abbau gestört ist (10).

Akute Intoxikation:

Bei aktuer Intoxiaktion tritt wie bei allen Hypnotika und Sedativa Atemlähmung ein (27).

2 a) Allgemein theoretisches über 1,4 - Benzodiazepine

Aufnahme:

Nach oraler Applikation von z. B. Chlordiazepoxid werden 93 %, bei einer Absorptions-Halbwertszeit von 0,5 h (19) resorbiert.

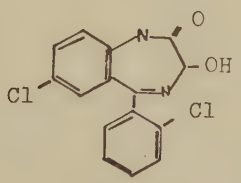
Verteilung:

Die Plasmakonzentration vieler Benzodiazepine ist schwierig festzulegen, da ihre Metabolisierungsprodukte selbst eine signifikante pharmakologische Aktivität besitzen (z.B. Diazepam, Flurazepam).
Generell werden alle Benzodiazepine auf Grund ihrer lipophilen Eigenschaften im Fettgewebe resorbiert und daraus langsam wieder freigegeben (35), was zu Akkumulationserscheinungen führen kann (19).

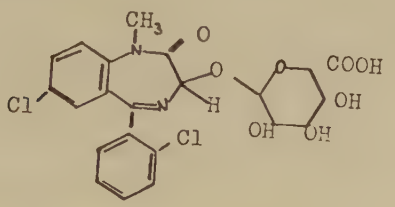
Metabolisierung:

Die Metabolisierung der Benzodiazepine erfolgt enzymatisch in der Leber. Als Hauptmetabolisierungsschritte kommen Hydroxylierung, Oxydierung, Reduzierung, Demethylierung, Desaminierung und Veresterung mit Glucuronsäure in Frage (35).
Folgende 2 Metabolisierungsschritte treffen für Lormetazepam zu:

1) Demethylierung wie bei Diazepam (3)



2) Veresterung mit Glucuronsäure wie bei Lorazepam (36)



Im Gegensatz zu vielen Benzodiazepinen ist bei Lormetazepam mit einer kurzen Halbwertszeit zu rechnen, da die Hydroxyl-Gruppe in C 3 in einem Schritt mit Glucuronsäure verestert werden kann (38).

Ausscheidung:

Die Ausscheidung der Benzodiazepinmetabolite erfolgt hauptsächlich über die Niere, meist als Glucoronid. Ein geringer Anteil kann auch mit der Faeces ausgeschieden werden (42).

2 b) Wirkort und Wirkungen der 1,4 - Benzodiazepine

Wirkort:

Die Hauptwirkorte der Benzodiazepine liegen auf supraspinaler Ebene (42). Es kommt zu einer Hemmung der polysynaptischen Reflexe (18) und zu einer Unterdrückung des limbischen Systems und des Hypothalamus (2).

Wirkungen:

Als wichtigste Wirkungen sind zu nennen:

Anxiolyse
antikonvulsive Wirkung
hypnotische Wirkung
Muskelrelaxation
Psychostimulation
sedierende Wirkung

Der Mechanismus der hypnotischen Wirkung der Benzodiazepine konnte bisher noch nicht geklärt werden. Fest steht nur, daß die Benzodiazepine im Gegensatz zu den Barbituraten keine Depression auf das Aktivierungssystem der Formatio reticularis ausüben (24, 35, 37). Ebenso tritt keine Zunahme des thalamischen "recruiting"-Systems auf, wie das bei den Barbituraten der Fall ist.

2 c) Toleranzentwicklung, chronische Intoxikation, akute Intoxikation

Toleranzentwicklung:

Studien an Mensch und Tier haben gezeigt, daß bei wiederholter Einnahme der sedierende Effekt der Benzodiazepine rasch nachläßt, wenngleich der anxiolytische Effekt persistiert oder zunimmt (39).

Chronische Intoxikation:

Auf Grund der langen Halbwertszeit kann es leicht zu Akkumulationserscheinungen kommen (19). Klinisch beobachtete man z.B. für Diazepam und Chlordiazepoxid in wenigen Fällen Allergie oder Idiosynkrasie, Agranulocytose, Thrombocytopenie, akuter Asthmaanfall, Gesichtsödeme und Leberdysfunktionen (42).

Akute Intoxikation:

Akute Intoxikation von z.B. Diazepam und Chlordiazepoxid ist beim Menschen selten zu finden. Diese Benzodiazepine unterdrücken nur schwach das autonome Nervensystem. Deshalb werden selbst bei hohen Dosen die Atmung und die Herzfunktionen nur wenig beeinflußt. Die Leber, die Nieren und das Knochenmark bleiben unbeeinflußt (42).

Weiteres über die Pharmakologie der Benzodiazepine und Lormetazepam wird in einer zweiten Studie, die unter den gleichen Versuchsbedingungen ablief und 0,5 mg, 1 mg, 4 mg, 8 mg testete, beschrieben (15).

Diskussion der Ergebnisse

Die erzielten Untersuchungsergebnisse stützen sich auf eine einfache experimentelle Methode mit subjektiver Basis. Um die Ergebnisse soweit wie möglich zu objektivieren, wurden den Probanden standardisierte Fragen gestellt. Aufwendige Langzeitversuche (z.B. EKG, Blutgase), die zur Objektivierung beitragen sollen, werden zur Zeit in anderen Studien erforscht. Für das neue Präparat Lormetazepam bestehen in der Literatur kaum Vergleichsmöglichkeiten. Im Gegensatz dazu steht das schon auf viele Fragestellungen hin untersuchte Pentobarbital, das wegen seiner guten Verträglichkeit und Schlafwirkung sehr gern und oft als Vergleichssubstanz für andere Tranquilizer und Schlafmittel gewählt wird.

Gleiche Ergebnisse:

Bei beiden Präparaten, sowohl bei Lormetazepam als auch bei Pentobarbital wachten die Patienten frisch und ohne Nachwirkung auf. Infolge des relativ schnellen Abbaues kommt es nicht zum Auftreten eines "hang-over"-Effekts am nächsten Morgen.
Da beide Pharmaka zentral angreifen, wirken sie einerseits sedierend, andererseits beeinflussen sie die Schlafphasen. Da die Quantität der REM-Phasen verändert wird, nehmen die Träume, die hauptsächlich während des paradoxen Schlafes stattfinden, ab. Die Anlage des Versuches ermöglichte es nicht, prä- und post-Werte der Träume zu vergleichen, denn die Ausgangssituation für beide Fragestellungen war verschieden. Die prä-Werte bezogen sich auf einen längeren

Zeitraum, während die post-Werte nur die Nacht vor der Operation betrafen. Böhringer (4) spricht bei Pentobarbital von einem traumlosen, ruhigen Schlaf. Vieth und seine Mitarbeiter beobachteten bei Nitrazepam und Pentobarbital zwar eine schnelle Aktivität im Schlaf bei Katzen, jedoch entsprach diese nicht der Aktivität in den REM-Phasen (35).

Ungleiche Ergebnisse:

Beim Versuch betrug die durchschnittliche Einschlafzeit für Lormetazepam 21,3 min. und für Pentobarbital 36,0 min. (in der Literatur wird für Pentobarbital eine Einschlafzeit von 20 - 30 min. beschrieben)(4, 23).
Das würde heißen, daß bei Lormetazepam die Wirkung schneller eintritt als bei Pentobarbital. Dies wurde auch durch die nächtliche Untersucherkontrolle bestätigt.

Die durchschnittliche Schlafdauer lag für Lormetazepam bei 7,5 Stunden, bei Pentobarbital nur 6,6 Stunden. In einer ähnlichen Studie, in der das dem Lormetazepam nahe verwandte Lorazepam mit Pentobarbital verglichen wurde, fand man ebenso einen Wirkungsunterschied zu Gunsten von Lorazepam (16). Die Schlaftiefe war bei Lormetazepam größer als bei Pentobarbital. Bei Lormetazepam wachten die Patienten in der Nacht signifikant weniger oft auf als bei Pentobarbital. Dies beobachtete auch Forrest Powell bei seinem Vergleich zwischen Pentobarbital und Lorazepam (16).
Dies wird dadurch bestätigt, daß bei der Beurteilung der Schlafwirkung durch den Untersucher Lormetazepam besser bewertet wurde als Pentobarbital. Auch die Patienten beurteilten auf die Frage "Hat Ihnen das Schlafmittel geholfen?" die Schlafwirkung zu Gunsten von Lormetazepam.

Die Beurteilung des Schlafmittels war für Lormetazepam besser als für Pentobarbital, obwohl bei Lormetazepam signifikant mehr Nebenwirkungen auftraten als bei Pentobarbital.

Außerdem beurteilten die Patienten mit Lormetazepam an Hand der Analogskala die Nacht besser als die Patienten, die Pentobarbital eingenommen hatten. Bei dieser Fragestellung ist die Analogskala einfacher zu werten als bei der Operationsangst.

Die generelle Schwierigkeit bei den Analogskalen ist zum einen, daß die Umsetzung der Angst oder der Schlafqualität kaum möglich ist. Zum anderen tendiert der Mensch dazu, einen Wert um die Mitte anzugeben. Bei der Angstanalogskala kam erschwerend hinzu, daß nur wenige Probanden den Mut hatten, ihre Angst vor den Zimmergenossen einzugestehen. Diese Überlegungen könnten die Tatsache begründen, daß sich keine signifikanten anxiolytischen Unterschiede zeigten, obwohl in der Literatur sowohl eine anxiolytische Wirkung von Pentobarbital (14), als auch von Benzodiazepinen wie Oxazepam (28) oder dem Lormetazepam nahe verwandten Lorazepam (35, 39) bekannt ist. Daher ist es unwahrscheinlich, daß Lormetazepam keine anxiolytische Wirkung besitzt.

Bei Betrachtung der Nebenwirkungen ist offensichtlich Pentobarbital dem Lormetazepam vorzuziehen. Hofmeister berichtet vom Fehlen jeglicher Nebenwirkungen (23). Dagegen berichtete Fassolt ebenso wie bei diesem Versuch Nebenwirkungen. Diese erhöhten sich bei steigender Dosis (14). Im Gegensatz dazu sind die Nebenwirkungen von Lormetazepam erheblich größer, weisen aber nur geringe Intensität auf.

Bei den Vitalfunktionen konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Präparaten festgestellt werden. Diese Angaben sind für Pentobarbital und andere Benzodiazepine in der Literatur öfters belegt (16, 20, 21). Die in unserem Versuch bestehenden leichten Abfälle sowohl beim systolischen als auch beim diastolischen Blutdruck bei Lormetazepam und Pentobarbital und bei der Atemfrequenz dürften durch die Ruhestellung der Probanden verur-

sacht worden sein, was physiologisch erklärbar ist. Der leichte Anstieg bei der Pulsfrequenz bei beiden Medikamenten könnte zum einen durch das morgendliche Aufstehen zum Waschen oder durch die psychische Belastung durch die bevorstehende Operation bewirkt werden.

Abschließende Bemerkungen

Das neue Präparat ist der Vergleichssubstanz in einigen wichtigten Punkten überlegen. Einmal ist die Einschlafdauer verkürzt , die Schlafdauer verlängert und die Schlaftiefe größer als bei Pentobarbital. Außerdem empfanden die Patienten mit Lormetazepam die Nacht besser als diejenigen, die Pentobarbital einnahmen. Die Schlafwirkung wurde bei Lormetazepam von Untersucher und Patient besser bewertet als bei Pentobarbital.

Es hat sich jedoch ergeben, daß unter Lormetazepam mehr Nebenwirkungen auftraten als bei Pentobarbital. Sie waren aber nur so gering, daß keine Gegenmaßnahme oder gar ein Abbruch des Versuches erwogen werden mußte. Auf Grund dieser Ergebnisse kam man zu dem Schluß, daß weiterführende Studien voll gerechtfertigt sind.

Zusammenfassung

1) Die hypnotischen Wirkungen wurden von 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on (Lormetazepam) mit Pentobarbital an präoperativen Patienten verglichen.

2) Die hypnotischen Wirkungen wurden an zwei Gruppen mit je 40 Probanden in einer Doppelblindstudie präoperativ getestet. Das normale Schlafverhalten, die Vitalfunktionen und die Schlafqualität nach der Medikation mit Fragebögen erfaßt.

3) Lormetazepam ist ein besseres Einschlafmittel und ein besseres Durchschlafmittel als Pentobarbital. Am Morgen traten wie bei Pentobarbital keine "hang-over"-Effekte auf. Auch bei den Vitalfunktionen waren für beide Präparate keine Veränderungen festzustellen. Während der Nacht traten keine Nebenwirkungen auf. Am Morgen dagegen zeigte Lormetazepam mehr Nebenwirkungen als Pentobarbital.

Normalerweise guter Schläfer (0291 Item 6)

	ja	nein
2 mg	33	7
Pentobarbital	32	8

Schlafmitteleinnehmer (0291 Item 7)

	ja	nein
2 mg	2	38
Pentobarbital	3	37

Einschlafen bei Nervosität o. Sorgen (0291 Item 6)

	ja	nein
2 mg	13	27
Pentobarbital	16	24

Einschlafdauer-Mittelwerte (0291 Item 13)

	Minuten
2 mg	17,4
Pentobarbital	22,35

Schlafdauer-Mittelwerte (0291 Item 15)

	Stunden
2 mg	7,55
Pentobarbital	7,37

Träume in der Nacht (0291 Item17)

	ja	nein
2 mg	29	11
Pentobarbital	27	13

Aufwachen nachts (0291 Item 14)

	ja	nein
2 mg	15	25
Pentobarbital	17	23

Zustand beim Aufwachen (0291 Item 21)

	frisch	schläfrig	zerschlagen
2 mg	22	15	3
Pentobarbital	23	15	2

Übelkeit beim Aufwachen (0291 Item 23)

	ja	nein
2 mg	3	37
Pentobarbital	1	39

Kopfschmerzen beim Aufwachen (0291 Item 22)

	ja	nein
2 mg	7	33
Pentobarbital	6	34

Operationsangst-Analogskala (0291 Item 24)

	Mittelwerte	Standardabweichung
2 mg	62.93 mm	14.91
Pentobarbital	64.18 mm	14.14

Systolischer Blutdruck-Mittelwerte (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	127.13	120.75
Pentobarbital	129.75	120.00

Systolischer Blutdruck-Standardabweichung (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	19.41	16.74
Pentobarbital	15.85	17.10

Diastolischer Blutdruck-Mittelwerte(0292)

	Abends	Morgens
2 mg	81.00	78.75
Pentobarbital	84.13	79.63

Diastolischer Blutdruck-Standardabweichung (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	15.45	13.67
Pentobarbital	10.49	12.53

Pulsfrequenz-Mittelwerte (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	74.05	75.30
Pentobarbital	69.60	70.70

Pulsfrequenz-Standardabweichung (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	9.52	9.75
Pentobarbital	9.91	10.66

Atemfrequenz-Mittelwerte (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	17.95	16.95
Pentobarbital	19.40	18.20

Atemfrequenz-Standardabweichung (0292)

	Abends	Morgens
2 mg	4.31	3.14
Pentobarbital	3.71	3.81

Schlafwirkung des Medikaments-Beurteilung durch Untersucher (0292)

	gut	schlecht
2 mg	37	3
Pentobarbital	27	13

Aufwachen nachts (post medikationem 0293 Item 12)

	ja	nein
2 mg	17	23
Pentobarbital	25	15

Einschlafzeit-Mittelwerte (0293 Item 11)

	Minuten
2 mg	21.3
Pentobarbital	36.0

Einschlafzeit-Mittelwerte (Untersucherbeurt. 0292)

	Minuten
2 mg	50.25
Pentobarbital	65.25

Schlafdauer-Mittelwerte (0293 Item 13)

	Stunden
2 mg	7.5
Pentobarbital	6.6

Träume in der Nacht (0293 Item 14)

	ja	nein
2 mg	7	33
Pentobarbital	10	30

Wie gut geschlafen? - Analogskala (0293 Item 1)

	Mittelwerte	Standardabweichung
2 mg	59.00	12.56
Pentobarbital	48.40	14.48

Beurteilung des Schlafmittels d. Patient (0293 Item 19)

	hervorragend / gut	mäßig / schlecht	kein Urteil
2mg	32	2	6
Pentobarbital	15	13	12

Hat das Schlafmittel geholfen? (0293 Item 18)

	ja	nein
2 mg	38	2
Pentobarbital	25	15

Operationsangst-Analogskala (0293 Item 8 post med.)

	Mittelwerte	Standardabweichung
2 mg	56.80	10.60
Pentobarbital	59.43	18.48

Zustand beim Aufwachen (0293 Item 2 post med.)

	frisch	schläfrig	zerschlagen
2 mg	26	14	0
Pentobarbital	27	13	0

Nebenwirkungen (0293 Item 20)

	Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen	Nebenwirkungen insgesamt (Mehrfachzählung bei Symptomkomplexen)
2 mg	9	15
Pentobarbital	2	3

Benommenheit (0293 Item 4)

	ja	nein
2 mg	6	34
Pentobarbital	2	38

Schwindel beim Aufwachen (0293 Item 5)

	ja	nein
2 mg	2	38
Pentobarbital	o	40

Intensität der Nebenwirkungen (TWIS-Bogen)

	geringe Int.	mäßige Int.	starke Int.
2 mg	13	2	0
Pentobarbital	2	1	0

Pat.-Nr.		Testzeit		Prüftag	Meßzeit-Nr.	Karten-Nr	Tester
		TCD		PTG	MZN	KTN	TTR
		0 2 9 1				1	
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10		11 12	13 14	15	16 17

Stunde	Minuten	Tag	Monat	Jahr		Prüfziffer
STD	MIN	TAG	MON	JHR		PFZ (EEG)
					0 0 0 0 0 0 0	0
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35

0291

Schlafverhalten-- Anamnese

Anleitung
Bitte füllen Sie alle Rubriken aus, indem Sie entweder eine entsprechende Ziffer in die Kästchen eintragen, eine Alternative ankreuzen, oder eine Rubrik handschriftlich ergänzen. Die visuelle Analog Skala soll dem Patienten zum Anstreichen vorgelegt werden.

1. Geschlecht — männlich ☐ weiblich ☐
2. Geburtsjahr ☐☐
3. Diagnose — Code ☐☐☐
4. Intendierte Operation — Code ☐☐☐
5. Die Medikation erfolgte in der wievielten Nacht vor der Operation? ☐☐
6. Fühlen Sie sich normalerweise als guter Schläfer? nein [1] ja [2]
7. Nehmen Sie irgendein Schlafmittel? nein [1] ja [2]
8. Falls „ja", machen Sie bitte folgende Angaben

Name des 1. Medikaments ☐☐☐
Dosierung pro Tag in mg ☐☐☐

Anzahl der Kapseln o. Tabletten: | Erfolg ☐
nächtlich ☐☐ | 1 = keiner o. Verschlechterung
wöchentlich ☐☐ | 2 = wenig, mäßig
monatlich ☐☐☐ | 3 = gut

Name des 2. Medikaments ☐☐☐
Dosierung pro Tag in mg ☐☐☐

Anzahl der Kapseln oder Tabletten | Erfolg ☐
nächtlich ☐☐ | 1 = keiner oder Verschlechterung
wöchentlich ☐☐ | 2 = wenig, mäßig
monatlich ☐☐☐ | 3 = gut

Name des 3. Medikaments ☐☐☐
Dosierung pro Tag in mg ☐☐☐

Anzahl der Kapseln oder Tabletten: | Erfolg: ☐
nächtlich ☐☐ | 1 = keiner oder Verschlechterung
wöchentlich ☐☐ | 2 = wenig, mäßig
monatlich ☐☐☐ | 3 = gut

9. Wie lange haben Sie insgesamt schon Schlafmittel eingenommen? Die Unterbrechungen sind abzurechnen: Wochen [1] Monate [2] Jahre [3] Anzahl ☐☐
10. Gehen Sie regelmäßig zu einer relativ festen Zeit ins Bett? (± 1 Std.) nein [1] ja [2]
11. Wann gehen Sie normalerweise werktags/die Woche über ins Bett? Std. ☐☐ (1 – 24 Std.)
12. Haben Sie üblicherweise Schlafschwierigkeiten? nein [1] ja [2]
13. Schätzen Sie bitte, wieviele Minuten Sie normalerweise zum Einschlafen brauchen Min. ☐☐☐
14. Wie oft wachen Sie nachts gewöhnlich auf? x mal ☐☐
15. Wie lange dauert Ihr Schlaf gewöhnlich? Std. ☐☐
16. Können Sie leicht einschlafen, wenn Sie nervös oder angespannt sind oder Sorgen haben? nein [1] ja [2]
17. Wie häufig traumen Sie nachts? Nie (0 mal) [1] Selten (1 – 2 mal) [2] Oft (3 und mehr) [3]
18. Wie häufig traumen Sie schlecht? Nie (0 mal) [1] Selten (1 – 2 mal) [2] Oft (3 und mehr) [3]
19. Wann stehen Sie gewöhnlich auf? (z. B. 06.30) Std. ☐☐ Min. ☐☐
20. Wachen Sie im allgemeinen von selbst auf oder lassen Sie sich wecken? von selbst [1] wecken [2]
21. Fühlen Sie sich beim Aufwachen normalerweise frisch [1] schläfrig [2] oder zerschlagen [3]
22. Haben Sie häufig Kopfschmerzen beim Aufwachen? nein [1] ja [2]
23. Ist Ihnen beim Aufwachen gelegentlich übel? nein [1] ja [2]
24. Haben Sie Angst vor der Operation?

Bitte, geben Sie durch einen senkrechten Strich auf der Linie an, wie gelassen oder wie ängstlich Sie sich jetzt fühlen. Wenn Sie sich so wie immer fühlen, so machen Sie bitte einen Strich in der Mitte.

unerschütterliche Ruhe ——— schreckliche Angst

Prüf-Nr. PFN	Patienten Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	0 2 9 2 (7 8 9 10)	11 12	13 14	15	16 17

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	0 0 0 0 0 0 0 (28 29 30 31 32 33 34)	0 (35)

-36-

0292

Nacht-Beobachtungen

Anleitung
Bitte füllen Sie alle Rubriken aus, indem Sie entweder eine entsprechende Ziffer in die Kästchen eintragen, oder eine Alternative ankreuzen

	Blutdruck systol. (mm Hg)	Blutdruck diastol. (mm Hg)	Puls.-frequenz/ min	Atem-frequenz/ min	schon wach	nicht feststellbar	geweckt	tiefer Schlaf (nicht aufgeweckt)
prä Medikation					1	2	3	4
post Medikation – 30 Min. (falls Patient bereits wach)	→				1	2	3	4
– ca. 1 Std. (falls Patient bereits wach)					1	2	3	4
– ca. 90 Min.	→				1	2	3	4
2 Std	→				1	2	3	4
– 4 Std.	→				1	2	3	4
– 8 – 10 Std. (Patient evtl. wecken)					1	2	3	4

Beobachtungen des Arztes

Schlafwirkung des Medikaments: schlecht [1] gut [2]

Begleitsymptome : nein [1] ja [2]

wenn „ja" bitte TWISS ausfüllen!

Fnd Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Pruftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	0 2 9 3 / 7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35
					0 0 0 0 0 0 0	0

0293

Schlafqualität
Morgens

Anleitung
Bitte füllen Sie alle Rubriken aus, indem Sie entweder eine entsprechende Ziffer in die Kastchen eintragen, eine Alternative ankreuzen, oder eine Rubrik handschriftlich ergänzen. Die Visuelle Analogskala soll dem Patienten zum Anstreichen vorgelegt werden.

1. Wie haben Sie heute Nacht geschlafen? Geben Sie bitte durch einen senkrechten Strich auf der Linie an, wie **gut** oder wie **schlecht** Sie in dieser Nacht geschlafen haben. Wenn Sie geschlafen haben wie gewöhnlich, so machen Sie bitte einen Strich in der **Mitte.**

die schlimmste Nacht seit langem ——— die beste Nacht seit langem

2. Fühlten Sie sich beim Aufwachen:
   frisch [1]
   schläfrig oder zerschlagen [2] [3]

3. Spurten Sie beim Aufwachen Kopfschmerzen — nein [1] / ja [2]

4. Spürten Sie beim Aufwachen Benommenheit — nein [1] / ja [2]

5. Spürten Sie beim Aufwachen Schwindel — nein [1] / ja [2]

6. Ist Ihnen jetzt oder war Ihnen beim Aufwachen übel oder schlecht? — nein [1] / ja [2]

7. War Ihnen während der Nacht übel oder schlecht? — nein [1] / ja [2]

8. Haben Sie Angst vor der Operation? Bitte geben Sie durch einen Strich auf der senkrechten Linie an, wie **gelassen** oder wie **ängstlich** Sie sich jetzt fühlen. Wenn Sie sich wie immer fühlen, machen Sie bitte einen Strich in der **Mitte.**

unerschütterliche Ruhe ——— schreckliche Angst

9. Wann gingen Sie gestern zu Bett (Licht gelöscht)? z. B. 20.30 — Std. [ ][ ] Min. [ ][ ]

10. Hatten Sie gestern Abend Schwierigkeiten beim Einschlafen? — nein [1] / ja [2]

11. Wieviel Minuten brauchten Sie etwa zum Einschlafen? — Min. [ ][ ][ ]

12. Wie oft wachten Sie heute Nacht auf? — Anzahl [ ][ ]

13. Wie lange haben Sie geschlafen? — Std. [ ][ ] Min. [ ][ ]

14. Wie oft haben Sie geträumt?
   gar nicht (0 x) [1]
   wenig (1 – 2 x) [2]
   viel (3 und mehr) [3]

15. Wie häufig haben Sie schlechte Träume gehabt?
   gar nicht (0 x) [1]
   wenig (1 – 2 x) [2]
   viel (3 und mehr) [3]

16. Wann sind Sie heute aufgestanden? (z. B. 06.15) — Std. [ ][ ] Min. [ ][ ]

17. Sind Sie von selbst aufgewacht [1] / oder wurden Sie geweckt? [2]

18. Hat Ihnen das Schlafmittel geholfen? — nein [1] / ja [2]

19. Wie beurteilen Sie das Schlafmittel?
   kein Urteil [1]
   schlecht [2]
   mäßig [3]
   gut [4]
   hervorragend [5]

20. Haben Sie irgendwelche Beschwerden? (wenn ja bitte TWISS ausfüllen) — nein [1] / ja [2]

TESS Write In Scale
(Treatment Emergent Symptoms Scale Write In)
Begleitsymptom-Notierungs-Skala
Fremdbeurteilungs-Skala (F)

Autor
NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH

Beschreibung und Hinweise zur Anwendung
TWIS wurde innerhalb des ECDEU-Programms als Ergänzung zu DOTES entwickelt. Diese Skala gibt die Möglichkeit, Angaben über sonstige, in der DOTES nicht vorgesehene Begleitsymptome zu machen. Genauso wie bei DOTES sind Angaben über die Intensität des Symptoms, den Zusammenhang zwischen dem Symptom und der Prüfmedikation sowie die getroffene Maßnahme zu machen.

Zeitlicher Bezugsrahmen der Beurteilung
Der Zeitabschnitt, auf den sich die Bewertung bezieht, muß unbedingt mit dem für DOTES relevanten Beurteilungszeitraum übereinstimmen.

Indikationen
TWIS kann bei allen Untersuchungsgruppen angewendet werden, sofern es um die Feststellung von Symptomen geht, die in der DOTES nicht vorgesehen sind.

Eignung zur Meßwiederholung
Siehe DOTES.

Aufbau
Die Skala enthält 6 freie Rubriken, in die die bei DOTES nicht verzeichneten Begleitsymptome einzutragen sind. Diese werden nun entsprechend der Anzahl der oben genannten Beurteilungsaspekte jeweils auf 3 verschiedenen Skalen wie folgt eingestuft:

Skala I: Intensität

1 = "gering"

2 = "mäßig"

3 = "stark"

Skala II: Zusammenhang zwischen Symptom und Prüfmedikation

1 = "keiner"

2 = "wenig wahrscheinlich"

3 = "möglicherweise"

4 = "wahrscheinlich"

5 = "sicher"

Skala III: Getroffene Maßnahme

1 = "keine"

2 = "intensivierte Überwachung des Patienten"

3 = "Gegenmedikation zum Prüfmedikament"

4 = "Dosisänderung des Prüfmedikaments"

5 = "Dosierung des Prüfmedikaments und Gegenmedikation"

6 = "vorübergehende Unterbrechung der Prüfmedikation"

7 = "Absetzen des Prüfmedikaments"

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCD	Prüftag PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	3 1 4 1 / 7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17

Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR		Prüfziffer PFZ (EEG)
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35
					0 0 0 0 0 0 0	0

3141 TWIS

TESS Write-In Scale

Anleitung

Diese Skala muß unbedingt im Zusammenhang mit der Skala DOTES benutzt werden. Jedes Begleitsymptom, das in der DOTES-Skala **nicht** verschlüsselt ist, wird in TWIS eingetragen. Der Zeitabschnitt, auf dem sich die Bewertung bezieht, muß immer mit dem für DOTES relevanten Beurteilungszeitraum übereinstimmen.

Jedes registrierte Begleitsymptom ist **ebenso wie bei DOTES** nach 3 Kategorien zu beurteilen:

1. Intensität des Symptoms 2. sein Zusammenhang mit der Prüfmedikation und 3. die getroffene Maßnahme als Folge seines Vorhandenseins.

Weitere Einzelheiten der Antwortskalierung sind der Rückseite des Fragebogens zu entnehmen. **Bitte beurteilen Sie bei jedem Begleitsymptom alle 3 Kategorien! Bitte kreuzen Sie jeweils die zutreffende Ziffer an!**

	Code	Intensität			Zusammenhang					Getroffene Maßnahme						
	Nummer	gering	mäßig	stark	keiner	wenig wahrscheinlich	möglicherweise	wahrscheinlich	sicher	keine	Intensivierte Überwachung des Patienten	Gegenmedikation zum Prüfmedikament	Dosisänderung des Prüfmedikaments	Dosisänderung d. Prüfmedikaments und Gegenmedikation	vorübergehende Unterbrechung der Prüfmedikation	Absetzen des Prüfmedikaments
1.		1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Symptombezeichnung:																
Notizen:																
2.		1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Symptombezeichnung:																
Notizen:																
3.		1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Symptombezeichnung:																
Notizen:																
4.		1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Symptombezeichnung:																
Notizen:																
5.		1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Symptombezeichnung:																
Notizen:																
6.		1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Symptombezeichnung:																
Notizen:																

Bitte prüfen Sie, ob Sie auch alle Kategorien bei jedem Begleitsymptom beurteilt haben!

© NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, 1977

Spezielle Instruktionen

Bei der Feststellung der Ausprägungsgrade der Intensität des Symptoms, seines Zusammenhangs mit der Prüfmedikation und der getroffenen Maßnahme sind unbedingt die folgenden Definitionen zu beachten!

Intensität
Allgemein sind die Abstufungen der Intensität wie folgt:

1 = "gering" - das Symptom behindert das normale Funktionsniveau des Patienten nicht. (Gemeint ist das Funktionsniveau vor der Behandlung). Der Patient empfindet das Symptom als lästig.

2 = "mäßig" - das Symptom beeinträchtigt in gewissem Maße die Funktionen des Patienten, aber gefährdet seine Gesundheit nicht. Unangenehm und/oder peinlich für den Patienten

3 = "stark" - das Symptom bedeutet eine eindeutige Gefährdung des Gesundseins. Eindeutige Schädigung von Funktionen oder Fähigkeiten des Patienten

Zusammenhang
Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrades, mit dem ein Zusammenhang zwischen aufgetretenem Symptom und Prüfmedikament besteht. Beurteilung auf einer fünfstufigen Skala.

1 = "keiner" - keine Zusammenhang zwischen Symptom und Prüfmedikament

2 = "wenig wahrscheinlich" - weniger als 10 % Wahrscheinlichkeit, daß das aufgetretene Symptom mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang steht.

3 = "möglicherweise" - Wahrscheinlichkeit zwischen 10 % und 50 %

4 = "wahrscheinlich" - Wahrscheinlichkeit zwischen 50 % und 90 %

5 = "sicher" - mehr als 90 % Wahrscheinlichkeit, daß das aufgetretene Symptom mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang steht.

Getroffene Maßnahmen
bezieht sich auf Maßnahmen, die aufgrund des aufgetretenen Begleitsymptoms eingeleitet wurden. Die Maßnahmen sind nach zunehmendem Eingreifen geordnet. Nur eine Maßnahme - die eingreifendste - soll angekreuzt werden, wobei möglichweise noch weniger eingreifende Maßnahmen getroffen worden sein können.

1 = "keine"

2 = "intensivierte Überwachung des Patienten"

3 = "Gegenmedikation zum Prüfmedikament"

4 = "Dosisänderung des Prüfmedikaments"

5 = "Dosisänderung des Prüfmedikaments und Gegenmedikaments"

6 = "vorübergehende Unterbrechnung der Prüfmedikation"

7 = "Absetzen des Prüfmedikaments"

Literaturangaben

(1) Algerie, E.J., Mc Bay, A.J. :The identification of pentobarbital by paperchromatographie in a medicolegal death, New England, J.Med. 248 423 - 424 (1953)

(2) Arrigo, A. Jann, G., Tonali, P. :Some aspects of the action of Diazepam and Chlordiazepoxide on the electrical activity of the rabbit brain Arch.Int.Pharmacodyn. 154, 364 (1965)

(3) Beyer, K. :Die Biotransformation der Benzodiazepinderivate Deutsche Apotheker Zeit. 111, 1503 (1971)

(4) Böhringer, A. :Klinische Erfahrung mit Pentobarbital in der psychiatrischen Klinik, Medizinische Klinik, 27, 1102-1103 (1964)

(5) Brodie, B.B. Burns, I. Mark, L.C. Lief, P.A. Bernstein, E. Papper, E.M. :The fate of pentobabital in a man and dog and a method for its estimation in biological material, J.Pharmacol. & Exper.Therap. 109, 26-34 (1953)

(6) Conney, A.H. :Pharmacological implication of microsomal enzym induction, Pharmacol.Rev. 19, 317-366 (1967)

(7) Conney, A.H.
Burns, J.J. :Factors influencing drug metabolism, Advances in Pharmacol. 1, 31-58 (1962)

(8) Cooper, J.R.,
Brodie, B.B. :Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental, J.Pharmacol.&Exper. Therap. 120, 75-83 (1957)

(9) Doenicke, A. :Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher Narkotika, Anaesth. Prax. 5, 17-21 (1970)

(10) Doenicke, A. :Die Neuroleptanalgesie bei Leberkranken
Die Neuroleptanalgesie Bilanz einer Methode
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1975

(11) Dundee, J.W.
Haslett, W.H.K. :The benzodiazepines: a review of their actions and uses relative to anesthetic practice, Brit.J.Anesth.42,217 (1970)

(12) Ehrenbo, M. : Pharmacokinetics and distribution proberties of pentobarbital in humans following oral and i.v. administration, J.Pharm. Sci. 63, 1114-1148 (1974)

(13) Ehrenbo, M.
Odar-Cederlöf, I : The binding of amobarbital pentobarbital and diphenylhydantoin to blood cells and plasmaproteins in healthy volunteers and uremic patients, Europ.J.clin.Pharmacol. 8, 445-453 (1975)

(14) Fassolt, A. : Peroben, Nembutal, Valium als Hypnosedativa in der praeoperativen Phase, Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 63 (1974)

(15) Fischl. R. : Untersuchung der hypnotischen Wirkung verschiedener Dosierungen von 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on (Lormetazepam) an präoperativen Patienten Dissertation München 1979

(16) Forrest Powell,W.,M.D.
Commer W.H.,M.D. :Controlled comparsion of Lorazepam and pentobarbital as hypnotics for presurgical patients Anesthesia and Analgesia.. Current Researches 52, Nr. 2 March-April (1965)

(17) Frey, H.H.,
Sudendy, F.,
Krause, D. :Vergleichende Untersuchungen über Stoffwechsel, Ausscheidung und Nachweis von Schlafmitteln aus der Barbitursäurereihe, Arzneimittelforschung 9, 294-297 (1959)

(18) Ghelarducci, B.,
Lenzi, G.
Pompeiano, O. :A neurophysiological analysis of the postural effects of a benzodiazepine Arch.Int.Pharmacodyn. 163 403 (1966)

(19) Greenblatt,D.J.,M.D.
Shader, R.I., M.D.
Koch-Weser, J.,M.D. :Pharmacokinetics in clinical medicine: Oxazepam versus other benzodiazepines

(20) Günther, W.
Bäuerlein, H. : Beeinflußung der Atmung durch Tranquilizer Erfahrung mit Oxazepam, Münchner Medizinische Wochenschrift 28, 1654-1656 (1968)

(21) Gluckmann, M.D. : Pharmacology of Lorazepam (Wy 4036), Arzneimittel-Forschung 21, 1049-1055 (1971)

(22) Ho, I.K. : Systemic assessment of tolerance to pentobarbital by pellet implantation, J.Pharmacol.Exp.Ther. 197, 479-487 (1976)

(23) Hofmeister, A. : Neodorm - ein neues Schlafmittel, Hippokrates 10, 423-430 (1962)

(24) Kiliam, E.K. : Drug action in the brainstem reticular formation, Pharmacol.Rev. 14, 175 (1962)

(25) Kleinebrand, H. : Untersuchung über die Leistung der Leber beim Barbituratstoffwechsel, Inaugural Dissertation, Hannover 1959

(26) Kuntzmann, R.
Ikeda, M.
Jacobson, M.
Conney, A.H. : Asensitive method for the determination and isolation of pentobarbital-C ^{14} metabolites and its application to in vitro studies of drugmetabolisms, J.Pharmacol.Exp.Ther. 157, 220-226 (1967)

(27) Kuschinsky, G.
Lüllmann, H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie S. 190 (1976)

(28) Mathey, H.G. : Behandlung vegetativ-funktioneller Syndrome mit 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2 H-1, 4-benzodiazepin-2-on, Arzneimittel-Forschung 15, 374-376 (1965)

(29) Mark,L.C., M.D. : Metabolism of barbitu - rates in man, Clin.Pharmacology and Therap. 4, 517 (1963)

(30) Maynert E.W. : The alcoholic metabolites of pentobarbital and amobarbital in man, J.Pharmacol.Exper. Therap. 150, 117-121 (1965)

(31) Ossenberg, F.M.
Peignoux, M.
Bourdian, D.
Benhamon, J.P. :Pentobarbital pharmacokinetics in the normal hepatectomized rat, J.Pharmacol. Exp.Ther.194,111-116(1975)

(32) Remmer, H. :Beschleunigung des Abbaus als Ursache der Gewöhnung an Barbiturate, Naturwissenschaften 46, 580 f. (1959)

(33) Riegelman, S.
Loo, J.,
Rouland, M. :Conzept of volume of distribution an possible errors in evaluation of this parameters, J.Pharm.Sci.57, 128-133 (1968)

(34) Roventos, J. :The distribution in the body of barbiturates, J.Pharma.Pharmacol. 6, 217-235 (1954)

(35) Schallek,W.
Schlosser, W.
Randall, L.O. :Recent development in the pharmacology of the benzodiazepines, Advances in pharmacology 10, 119-179 (1972)

(36) Schillings, R.T.
Shrader, S.R.
Ruelios, H.W. :Urinary metabolites of Lorazepam in humans and 4 animal species, Drug Research 21, 1059 (1971)

(37) Soulairac, A.
Cahn, J.
Gottesmann, C.
Alano, J. :Neuropharmacological aspects of the action of hypnogenic substances on the central nervous system Progr.Brain,Res. 18, 194 (1965)

(38) Steidinger, J.
Schmid, E. :Untersuchungen über den Stoffwechsel von Oxazepam Drug Research 20,1232 (1970)

(39) Stein, L.
Berger, B.D. :Psychopharmacology of Lorazepam in sqirrel monkey and rat, Arzneimittelforschung 21, 1073-1078 (1971)

(40) Stevenson, I.H.
Turnbull, M.J. :Hepatic drug-metabolizing enzymactivity and duration of hebarbitone anaesthesia in barbitone-dependent and with-draw rats, Biochem.Pharmacol. 17 2297-2305 (1968)

(41) Sudendy, F. :Untersuchungen über Abbau und Ausscheidung gebräuchlicher Schlafmittel aus der Barbitursäurereihe nach oraler Einnahme beim Menschen, Inaugural Dissertation, Hannover 1958

(42) Zbinden, G.
Randall, L.O. :Pharmacologie of benzodiazepines: Laboratory and clinical correlations Advances in Pharmacology 5, 213 (1967)

Für die hervorragende Unterstützung bei meiner Dissertation möchte ich Herrn Professor Dr. Alfred Doenicke, Chefarzt Herrn Dr. Helmar Breinl vom Kreiskrankenhaus Pasing und seinen Mitarbeitern sowie den Mitarbeitern der Firma Schering AG meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Christine Abreß, geb. am 29. Mai 1954 in München

1960 Einschulung in Regensburg

1963 Umzug nach München und Besuch der Volksschule an der Grandlstraße

1965 Übertritt in das Maria-Ward-Gymnasium

1972 Wechsel an das Berthold-Brecht-Gymnasium

1974 Abitur

1974 Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München

1976 Ärztliche Vorprüfung

1977 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

1979 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

1980 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung